DOTT. MARIO CARRARA

Professore di Medicina Legale nell' Università di Cagliari

RICERCHE SPERIMENTALI
INTORNO
ALL' AZIONE DISINTOSSICANTE DEI TESSUTI
SULLA STRICNINA

BOLOGNA
STAB. TIP. ZAMORANI E ALBERTAZZI
Piazza Calderini, 6 (Palazzo Loup)
1901

DOTT. MARIO CARRARA

Professore di Medicina Legale nell' Università di Cagliari

RICERCHE SPERIMENTALI

INTORNO

ALL'AZIONE DISINTOSSICANTE DEI TESSUTI

SULLA STRICNINA

BOLOGNA

STAB. TIP. ZAMORANI E ALBERTAZZI

Piazza Calderini, 6 (Palazzo Loup)

1901

Il punto di partenza di queste ricerche è stata un' osservazione dei dottori Czyhlarz e Donath [1], i quali nella Clinica Medica del Nothnagel a Vienna, legando uno degli arti posteriori delle cavie quant' era possibile lontano e superiormente al ginocchio in modo da impedire ogni deflusso centripeto della linfa o del sangue ed iniettando poi nell' estremità così legata una quantità di stricnina tale che uccideva sicuramente gli animali di controllo in 2 o 5 minuti, videro che dopo 1-4 ore tutti questi animali restavano sani e tranquilli.

I disturbi di circolo non furono così gravi da provocare cancrena; e ad ogni modo il riassorbimento avveniva ancora malgrado essi perchè iniettando la stessa quantità di stricnina nell' arto legato poco prima di slegarlo l' animale moriva appena slegato. La durata minima di tempo necessaria perchè la legatura avesse questo effetto si può fissare circa in un' ora. Infatti gli animali slegati dopo mezz' ora morivano.

Dietro questi risultati Czyhlarz e Donath conclusero che « il tessuto connettivo sottocutaneo, la muscolatura, il sangue e la linfa che vi si trovano, *legano* (binden), attenuano o neutralizzano la stricnina in vivo ».

---

[1] V. Czyhlarz e Donath. *Ein Beitrag zur Lehre von der Entgiftung* « Centralblatt f. innere Med. » 1900, n. 13).

A queste esperienze i dottori Meltzer e Langmann [1] da New-York opposero i risultati di nuove ricerche nelle quali usarono cani e conigli, e, come veleno, stricnina e veleno delle vipere.

L' azione del veleno delle vipere, poichè non provoca altri sintomi caratteristici, fu calcolata e valutata dall' intervallo di tempo che decorre tra la sua iniezione e la morte: la legatura può ritardare più o meno l'effetto letale di questo veleno, ma non può evitarlo: il ritardo era di solito di 5-10 ore soltanto — eccezionalmente di uno o più giorni, ed era tanto maggiore quanto più a lungo la legatura era rimasta in posto e quanto più grave era stata la reazione locale, cioè la stasi, l' edema ecc. Tuttavia, dopochè la legatura era rimasta in posto per alcune ore e l' iniezione era stata praticata dopo di averla rimossa, la morte fu pure ritardata.

Del resto, gli sperimentatori stessi non credono che il veleno da loro usato sia il meglio adatto a queste ricerche; anzitutto perchè esso potrebbe non venir « fissato » (*gebunden*) in causa delle alterazioni che provoca nei tessuti e che sono attestate dalla reazione locale sviluppatasi in essi: poi perchè se anche il veleno fosse « fissato » la morte potrebbe avvenire ugualmente per assorbimento di prodotti tossici dalla estremità malata; il quale assorbimento viene in realtà invocato come causa di morte in tutti i casi di morte tardiva per veleno di vipera.

Quanto alla stricnina Meltzer e Langmann lamentando, ed a ragione, che i due autori tedeschi non diano alcuna indicazione della dose venefica che essi hanno usata nei loro esperimenti hanno adoperate dosi ben precisate del veleno, che era il solfato di stricnina, oltrecchè sulle cavie, anche sui conigli e sulle rane, che sono appunto molto sensibili a questo veleno, e che, specialmente i conigli, possiedono tessuti più facilmente compressibili delle cavie. Perchè parve ad essi, che se fosse vero che i tessuti viventi attenuassero, fissassero la stricnina, ciò dovrebbe più facilmente avvenire quanto più piccola è la dose di veleno necessaria e suffi-

---

[1] MELTZER e LANGMANN. *Wird Strychnin durch lebendes thierisches Gewebe entgiftet!* («Centralblatt f. innere Medicin», 1900, n. 37).

ciente per provocare l' avvelenamento dell' animale e quanto più ampia è la superficie di tessuto, col quale il veleno può venire in contatto: quindi in animali sensibili come i citati e usando un massaggio dopo l' iniezione, il quale favorisce questo contatto.

Nelle rane per dosi di gr. 0,0002 la legatura non aveva alcun effetto attenuante; per dosi di gr. 0,0001 il tetano compariva 8-10 minuti più tardi che negli animali di controllo ed era di più breve durata e meno violento.

Dosi minori non avevano anche negli animali di controllo nessun rilevante effetto. Pertanto non si può parlare di una soppressione d' azione, ma soltanto di un ritardo.

Nei conigli i due sperimentatori ebbero risultati ancor più spiccatamente negativi: una dose di stricnina di gr. 0,001 per Kg. provocava tetano nell' animale ad arto legato alla stessa epoca e con la stessa intensità che negli animali di controllo: e dosi minori non avevano negli uni e negli altri alcun effetto.

Nelle cavie, che hanno una relativa resistenza alla stricnina, dosi di gr. 0,001 non provocavano fenomeni caratteristici in animali di gr. 250. Dosi di gr. 0,002 provocavano negli animali di controllo tetano in pochi minuti: e su questa dose la legatura non aveva alcuna azione nè per l' epoca di comparsa, nè per la violenza dell'accesso mortale.

Soltanto per una dose di gr. 0,0015 in un animale approssimativamente di quel peso nella massima parte dei casi la legatura evitò le convulsioni o le attenuò; e quindi essa non varrebbe che a trasformare una dose minimale in una subminimale.

Tuttavia i due autori tedeschi non ammettono neppur una così limitata azione « fissatrice » od attenuante dei tessuti; ma ritengono che anche in questi casi si tratti di una semplice diminuzione dell' assorbimento provocato dalle alterate condizioni circolatorie della parte legata in cui avverrebbero trombosi capillari, coagulazione della linfa, otturamento delle lacune linfatiche ecc. E per dimostrarlo hanno iniettato in cavie già trattate nel modo anzidetto, a cui s' era legato un arto e vi si erano iniettati gr. 0.00015 di sale di stricnina, gr. 0,001, cioè una dose subminimale, in altre parti

del corpo: tosto scoppiò il tetano: le due dosi si erano così sommate: pare quindi ai due esperimentatori evidente che l' una d' esse non era attenuata.

Analogamente iniettando gr. 0.0015 in ciascuna delle due zampe posteriori legate, tolte le legature comparve il tetano: il che prova pei due autori tedeschi che si è assorbito almeno tanto veleno da ciascun arto come se ambedue non fossero legati ed ognuno avesse ricevuta la metà della dose iniettata, oppure ancora come se si fossero iniettati gr. 0,002 in un solo arto.

Inoltre per aumentare al possibile la superficie di contatto tra il tessuto ed il veleno, che dovrebbe essere — e logicamente — una circostanza favorevole al prodursi del fenomeno in discussione, Meltzer e Langmann legarono contemporaneamente tre estremità della cavia e vi iniettarono in ciascuna gr. 0,0005 di veleno, e quindi in complesso g. 0,0015, cioè una dose che iniettata in un solo arto soggetto a legatura non aveva avuto alcun effetto: appena rimosse le legature comparve il tetano: ciò avverrebbe secondo i due autori perchè in tal caso il veleno trova più numerose e libere vie di riassorbimento.

Finalmente in opposizione ai risultati avuti dai primi autori i due severi critici hanno legato un arto per circa 1 ½ ora, poi iniettandovi il veleno hanno constatato una diminuzione di intensità nella azione della stricnina.

*

Mi è parso non inutile intervenire con nuove esperienze in una tale questione, in cui era contrastato non pur l' interpretazione del fatto — ma il fatto stesso: il quale d' altra parte avrebbe una notevole importanza non soltanto per la Tossicologia generale, in ragione di quest' « attenuazione » che il veleno stricnico subirebbe in una delle più comuni ed usate vie d' introduzione nell' organismo — ma ancora, come vedremo, per altri aspetti più generali.

Ho pertanto ripetuta la esperienza di Czyhlarz e Donath in varie specie animali: i critici americani hanno rimproverato agli autori tedeschi — e secondo me a torto — di aver fatto

le loro ricerche in un animale già di per sè poco sensibile alla stricnina, come è la cavia; ed hanno — pure a torto, — sostenuto che la « fissazione » del veleno da essi attribuita ai tessuti non sarebbe provata che quando fosse proprietà comune a parecchie specie animali.

Ho ripetuta l' esperienza in varie specie animali, alcune molto, altre poco sensibili al veleno stricnico, per vedere come esse si comportassero di fronte a questa particolare maniera con cui il veleno veniva introdotto e mantenuto per un certo tempo nel loro corpo.

Ho dunque praticate le iniezioni in cavie, in conigli, in polli ed in cani — ed ho usato come sostanza venefica il nitrato di stricnina, invece del solfato preferito dai due dottori americani, come meglio adatto a tali esperienze per il suo più costante comportamento e per il suo più sicuro dosamento.

E per aver così scelto un nuovo sale e perchè le cifre date in proposito dagli autori non sono concordi ed esplicite ho praticate prima alcune semplici esperienze di prova per tastare la tossicità del preparato usato.

Secondo la tabella del Falk, che più diffusamente si è occupato dell' argomento, la dose letale minima introdotta ipodermicamente per Kg. di peso sarebbe nel coniglio di mg. 0,6; nel cane di mg. 0,75; nel gallo di mg. 2. Non v'è alcun dato per le cavie.

Due scolari del Falk, il Seelheim e lo Knoke [1], in due separate dissertazioni, comparando la tossicità della stricnina secondo i diversi luoghi d' applicazione trovarono che la dose minima mortale per i conigli introdotta sotto la cute era di mg. 0,58. Il Robecchi in studi, che avremo più avanti altra occasione di esaminare, fissa la dose minima mortale per la cavia in mg. 1 di stricnina per Kg. di peso, superandola però dopo un certo adattamento di mg. 0.2.

Più recentemente il Severi [2] usando il solfato di stricnina in esperienze con le quali escluse un qualsiasi adatta-

---

[1] Seelheim u. Knoke. *Beitrag zur Kenntniss der Wirkung des Strychnins-Dissert.* Kiel. 1898.

[2] Severi. *Sul potere disintossicante dell' organismo (coniglio) di fronte al solfato di stricnina.* (« Rivista di Medicina Legale », 1900, n. 8. Agosto).

mento dei conigli a dosi tossiche di stricnina propinate in una sola volta, determinò per questo animale la dose tossica in mg. 0,7 per Kg. iu peso.

La dose minima capace di eccitare convulsioni nelle cavie per iniezione cutanea è anche, secondo l' Osterwald, precisamente di mg. 0,34-0,35 di nitrato di stricnica (in soluzione al 0,2 %) per 100 g. di peso corporeo; e anche secondo il Brunner essa sarebbe di circa mg. 0,36-038; secondo il Leube questa dose salirebbe persino ad 1 mg. La dose mortale poi sarebbe di mg. 0,5 p. 100 g. di peso corporeo.

L' azione cumulativa si evitava con 4-5 giorni di pausa tra l' una e l' altra esperienza e ripetendo l' esperienza così distanziata nello stesso animale si evitava la causa d' errore spesso obiettata a cui avrebbero dato luogo differenze individuali.

Ho preparato soluzioni di nitrato di stricnina all' 1 e al 2 ‰, cioè di cg. 10 rispettivamente in 100 e 50 g. di acqua distillata e mediante esperienze preliminari ho determinata la dose minima letale di una di queste soluzioni saline per la cavia introducendovela sottocutaneamente o, il che non variava, come io ho constatato, l' effetto, addirittura in mezzo ai muscoli, usando la dose più forte (al 2 ‰) per poter iniettare una minor quantità di liquido.

In una cavia di gr	525	l' iniez. ipoderm. di mg.	0. 5	(cioè nella proporz. di mg.	1	p. Kg.)	non ebbe alcun effetto.
»	» 575	»	» 1	»	» 1. 73	»	provocò semplicemente un aumento generale dei riflessi
»	» 555	»	» 1. 4	»	» 2. 5	»	id.
»	» 545	»	» 1. 6	»	» 2. 9	»	provocò accessi tetano dopo 12
»	» 435	»	» 1. 4	»	» 3. 2	»	id. 20′ dopo
»	» 520	»	» 1. 6	»	» 3. 2	»	id. 11′ ,,
»	» 380	»	» 1. 4	»	» 3. 4	»	id. accessi, morte 11 dopo

Così ho fissato a mg. 3, 4 per Kg. la dose minima di nitrato di stricnina mortale per la cavia.

Per il coniglio ho invece usato, in ragione della sua maggiore sensibilità a questo veleno, la soluzione di nitrato di stricnina più diluita, cioè all' 1 ‰:

In un coniglio di gr. 2425 l'iniez. ipoderm. di mg. 0.3 (cioè nella proporz. di mg. 0.2 p. Kg.) non ebbe alcun effetto
» » 2400 » » 0.6 » » 0.25 » id.
» » 1040 » » 0.3 » » 0.28 » id.
» » 940 » » 0.30 » » 0.31 » id.
» » 2360 » » 1 » » 0.42 » provocò tetano mortale 5′ dopo l' iniezione
» » 920 » » 0.4 » » 0.43 » id.
» » 655 » » 0.5 » » 0.7 » id.

Ho quindi fissato a mg. 0,42-0,43 la dose minima letale di nitrato di stricnina pel coniglio.

Per i cani, grazie al loro maggior volume e peso, ho usato la soluzione più concentrata al $2\ ^0/_{00}$:

In un cane di Kg. 3. l' iniez. di mg. 2 (0.5 per Kg.) non ebbe alcun evidente effetto
» » 5.500 » » 3.3 (0.6 ») provocò tetano mortale 10′ dopo
» » 3. » » 2.2 (0.75 ») ,, ,, ,,

Quindi ho potuto fissare a mg. 0,6 per Kg. la dose minima di nitrato di stricnina mortale pel cane, anch' essa un po' inferiore a quella designata dal Falck di mg. 0,75.

Finalmente pei polli invece della dose di mg. 2 per Kg. di stricnina assegnata dallo stesso autore ho avuto la morte di animali già per dosi di mg. 1,8 per Kg., iniettati mediante la soluz. al $2\ ^0/_{00}$:

In un pollo di Kg. 1.050 l' iniez. di mg. 1.4 (cioè nella proporz. di mg. 1.3 per Kg.) non ebbe alcun effetto
» » 1.065 » 2 » » 1.8 » provocò tetano mortale 6′ dopo l' iniez.
» » 1 » 2 » » 2 » Id. 8′ dopo l' iniezione

Fissata così la tossicità delle soluzioni di nitrato di stricnina da me usate, che venivano di spesso rinnovate, ho potuto con maggior precisione verificare le variazioni che la legatura vi induceva.

Sulla tecnica di queste semplicissime esperienze vi è poco a dire: perchè essa consisteva nella legatura di uno degli arti posteriori dell' animale più in alto che, secondo la conformazione anatomica dell' animale, fosse possibile: appena fatta l' iniezione, almeno quando non è fatta esplicita menzione di diverso trattamento, abbandonava la parte a sè, cioè

senza praticarvi massaggio o frizioni nè prima nè dopo la rimozione della legatura e sempre avendo cura di osservare le condizioni anatomiche della parte legata e il grado delle alterazioni da essa sofferte.

Esperienze nelle cavie

Peso in grammi dell'animale	Quantità iniettata	Proporzione per Kg.	Ora della iniezione	Ora in cui è stato tolto il laccio	Durata dell' esperienza
	mg.	mg.			
540	1. 6	3	11. 47	15. —	3. 13 =
530	2. 0	3. 6	12. —	15. —	3. — =
520	2. 1	4	11. 15	15. —	3. 45 =
542	2. 42	4. 5	10. 30	13. 30	3. — =
600	3	5	10. —	13. —	3. — =
480	3. 3	5. 5	12. —	15. —	3. — =
575	2. 8	6	12. 15	15. 15	3. — =
500	3. 2	6. 5	12. 30	15. 30	3. — =
380	2. 6	7	10. 30	13. 30	3. — =
640	5. 7	9	10. —	13. 30	3. — =
400	4	10	10. —	13. — (1)	3. — = (2)
550	6. 3	11. 5	10. —	13. 13 (1)	3. — = (2)

Esperienze nei conigli

1.	1010	gr. mg. 0. 4	0. 43	12. 15′	15. 15′	(h. 3.)	morte in tetano alle ore 15.28′
2.	1980	» » 1	0. 51	16. 45′	19. 30′	(» 2. 45)	,, ,, 19.40′
3.	1250	» » 0. 62	0. 5	11. —	14. —	(» 3. —)	,, ,, 14.7′
4.	1300	» » 0. 65	0. 5	11. 30′	14. 30′	(» 3. —)	,, ,, 14.38′

Esperienze nei cani

1.	Kg. 4. 300	mg. 3	mg. 0. 69	10. 15	13	(2. 45)	morte in tetano 6′ dopo la slegat.
2.	» 6	» 4	» 0. 75	9. —	12	(3)	,, 5′ ,,
3.	» 7	» 5. 25	» 0. 75	12. —	14 ½	(2 30)	,, 5′ ,,

Esperienze nei polli

1.	g. 915	mg. 2	mg. 2. 1	11. 40′	16. —	(4. 20)	=
2.	» 935	» 3	» 3. 2	11. 15′	15. 15	(4)	=
3.	» 850	» 3	» 3. 5	10. —	15. —	(5)	=
4.	» 820	» 4	» 4. 8	10. 40′	15. 40	(4)	tetano mortale

---

(1) Massaggio.

(2) Tetano mortale 10 minuti dopo slegata.

La reazione locale dei tessuti in seguito alla legatura ed alla successiva iniezione è stata massima nelle cavie e nei polli; nei quali animali alla fine dell'esperienza in molti casi l'arto nella sua porzione sottostante alla legatura era freddo, cianotico, leggermente edematoso; però non si sono mai avuti postumi più gravi di necrosi o di cancrena della parte: l'animale si riaveva presto da tale lieve trauma e poteva essere utilizzato in altre esperienze di laboratorio.

Invece nei conigli e nei cani la reazione fu molto minore per quanto nei conigli specialmente la delicatezza dei tessuti permetta una costrizione robusta ed un arresto totale della circolazione.

Nei cani una costrizione permanente fu più difficile ad ottenere: in alcuni tentativi, nei quali pure applicava un « tourniquet » nella parte interna della radice dell' arto in corrispondenza dei vasi, perdetti tuttavia l' animale per tetano stricnico pochi minuti dopo l' iniezione che era stata evidentemente tutta assorbita: ho anche allacciato la vena crurale per impedire per qualche tempo la penetrazione del veleno nella circolazione generale: ma senza un risultato positivo ed utile. Finalmente mercè robusti tubi di gomma elastica, una specie di tubi Esmark, mi è riuscito di impedire l' assorbimento per qualche ora.

I risultati delle mie esperienze per quel che concerne le cavie ed i polli confermano dunque il fatto asserito da Czyhlarz e Donath: cioè un contatto prolungato per qualche ora del veleno con i tessuti impedisce che una dose sperimentata mortale abbia effetto letale. Inoltre questa azione protettiva esercitata dal contatto con i tessuti non è dunque limitata, come pretendevano i due critici americani, a dosi subminimali, ma è estesa nelle cavie ad una dose assai elevata; più che del doppio e quasi del triplo (mg. 10) della dose minima letale fissata (3,4). Altrettanto è accaduto nei polli: dove pure il doppio della dose minima mortale (mg. 1.8 per kg.) cioè dosi di mg. 3.5 per kg. è rimasto senz'alcun effetto nocivo.

I limiti oltre i quali i tessuti non sono più capaci, almeno per un contatto medio di 3-4 ore, di evitare e di diminuire l' azione nociva del veleno sono rappresentati per

le cavie dalla dose di mg. 11, 5 per kg. di peso e nei polli di mg. 4.8.

Al contrario, nei conigli e nei cani non si è rivelata tale azione protettiva dei tessuti contro il veleno; ma negli uni e negli altri una dose corrispondente o di poco superiore alla dose minima letale provocò costantemente la morte anche dopo una durata di contatto, che nei conigli, ancor più che nei cani, potè essere molto prolungato.

Ed è subito interessante notare un fatto su cui ritorneremo più tardi: che cioè delle quattro specie di animali sperimentati quelle, nelle quali è riuscito l' esperimento di Czyhlarz e Donath, sono appunto le più refrattarie alla azione della stricnina: mentre nelle due specie che sono assai più sensibili a quest' azione, come i conigli e i cani, l' esperimento stesso ha avuto risultato negativo.

Per intanto ai risultati indubbiamente positivi ottenuti si può fare una obbiezione assai semplice, quella stessa già formulata dai dottori Meltzer e Langmann e da essi sostenuta con esperimenti per verità assai ingegnosi: potrebbe cioè quest' apparente « attenuazione » del veleno esser dovuta semplicemente al fatto che per le alterazioni strutturali e funzionali dei tessuti legati e compressi e particolarmente per le alterate condizioni nelle quali si fa in essi la circolazione e quindi l' assorbimento, la sostanza venefica iniettata venga assunta localmente e dai liquidi dei tessuti e da questi portata in circolo più lentamente: in modo da permettere alla stricnina d' allontanarsi dall' organismo prima che la sostanza iniettata si venga a trovar tutta, nello stesso tempo, in circolo.

Per verità l' eliminazione della stricnina dall' organismo non è così rapida da dar ragione ed attendibilità a questa obbiezione: anzi, come è noto, la temuta « azione cumulativa » (1) della stricnina si basa appunto sulla lenta ed incompiuta eliminazione di essa dall' organismo: Dragendorff, Masing e Gay constatarono che la eliminazione della stricnina per la saliva e per l' urina non comincia nei cani che parecchi

---

(1) LOMBROSO. *Sullo stricnismo cronico.* (« Giornale della R. Accademia di Medicina di Torino », 1880).

giorni [1] dopo dell' avvelenamento, e che occorrono 2-3 giorni perchè tutto il veleno abbandoni il corpo. Però nell' uomo la rapidità di eliminazione della stricnina è, secondo lo Schauenstein che ne riferisce nel trattato del Maska (pag. 692), molto maggiore: mezz' ora dopo l' iniezione di mg. 7, 5 di nitrato di stricnina nell' uomo si potè dimostrarne la presenza nell' urina; ed Adam ve la trovò anche nel cane 9 minuti dopo di aver introdotto nell' animale 2 cg. di stricnina.

Ad ogni modo, checchè ne sia di tale questione evidentemente non ancora ben soluta, sulla quale ho in corso speciali esperienze, mi parve che all' obbiezione, la quale suppone l' influenza di un rallentato assorbimento e di una rapida e corrispondente eliminazione, si potesse opporre un esperimento semplice e concludente: impedire cioè questa eliminazione mediante nefrectomia dell' animale: in questo modo veniva tolta la possibilità che l' animale potesse eliminare pei reni (che sono la principale via per cui la stricnina si allontana dal corpo) il veleno, cosicchè per quanto l' assorbimento nell' arto legato sia rallentato, è impossibile che il veleno (ove le alterazioni nutritizie e strutturali del tessuto in cui viene iniettato non siano così gravi come proprio non accadeva nelle mie esperienze) si trattenga tanto, non assorbito, in mezzo ai tessuti da non rivelarsi con i suoi effetti *cumulativi*, caratteristici nell' animale tenuto in osservazione per ore e giorni dopo delle iniezioni.

Ho sottoposto a questa operazione naturalmente gli animali i quali presentavano il fenomeno di Czyhlarz e Donath: e precisamente le cavie piuttosto che i polli, i quali offrono condizioni anatomiche sfavorevolissime.

Asportavo loro ambedue i reni dalla via lombare legando i vasi all' ilo, poi suturavo la ferita e appena l' animale si era rimesso dal trauma operatorio gli legavo un arto posteriore in cui iniettavo la soluzione di nitrato di stricnina.

Malgrado la nefrectomia bilaterale l' animale, ove sia mantenuto in buone condizioni, specialmente di riscaldamento,

---

[1] Citato da NOTHNAGEL e ROSSBACH. *Elementi di Materia Medica e Terapia*, pag. 821.

ed ove l' operazione sia stata eseguita rapidamente senza perdita di sangue, resiste bene per oltre 40 ore. Ad ogni modo alcune delle cavie nefrectomizzate venivano lasciate a sè, cioè non vi si iniettava stricnina; invece contemporaneamente si iniettavano corrispondenti dosi di soluzioni stricniche in cavie sane ed integre e in cavie nelle quali pure legavo l' arto posteriore. Poteva così avere un utile confronto ed insieme un controllo dei risultati quali risultano da questa tabella.

Iniezioni di stricnina in cavie nefrectomizzate e con legatura dell'arto

N.	Peso	Quantità di nitrato		Ora		Durata dell'esperienza	Effetto
		iniettata	per Kg.	della Iniezione	in cui s'è tolto il laccio		
	g.	mg.					
1	540	1. 4	3. 2	11. 15	15	(3. 45)	—
2	550	1. 8	3. 4	13	16. 10	(3. 10)	—
3	760	2. 7	3. 6	12	15	(3)	—
4	320	1. 2	3. 8	11	15	(4)	—
5	620	2. 5	4	11. 15	15	(3 $^3/_4$)	—
6	650	4	6. 1	12	15	(3)	—
7	500	3. 5	7	9	12	(3)	—
8	660	5. 3	8	10. 15	14	(3. 45)	—

L' esperimento non poteva riuscire più decisivo: per quanto nelle cavie così private della principal via di eliminazione del veleno, fosse stata iniettata una dose più che doppia della dose minima letale, questa restava sempre senza effetto.

Pertanto il risultato dell' esperienza di Czyhlarz e Donath non può dipendere semplicemente da un assorbimento rallentato e da una graduale e corrispondente eliminazione. Questo era già prevedibile pel fatto che della dose, relativamente enorme, iniettata basterebbe se n' assorbisse una piccola proporzione per dare la morte. Ora poichè questo assorbimento così parziale avrebbe potuto avvenire attese le condizioni relativamente buone, quanto alla sua nutrizione e circolazione, dell' arto legato, deve certamente intervenire nel fenomeno di Czyhlarz e Donath un' azione diretta del tessuto sul veleno, tale da togliergli o meglio da scemarne la sua attività tossica.

*

Quest' azione attenuatrice o « fissatrice » come dicono gli autori tedeschi, che i tessuti esercitano sul veleno stricnino, si verifica soltanto, secondo s' è visto, negli animali relativamente refrattari ad esso, come nelle cavie e nei polli; sarebbe essa forse in un qualche rapporto con le misteriose proprietà organiche da cui risulta l' immunità naturale ad alcuni veleni?

Dacchè le più meravigliose scoperte della moderna biologia avevano rivelato insospettati rapporti di difesa tra l' organismo animale e gli agenti patogeni microscopici che l' invadono, sono stati fatti numerosi tentativi per scoprire analoghi rapporti anche nell' immunità naturale ed acquisita contro i veleni vegetali.

E già fin dal 1892 il Pellacani [1] cimentò le sostanze velenose a contatto di vegetali superiori provvisti di bulbi e con bacteri in liquidi di cultura per determinare la natura e l' estensione della potenzialità difensiva delle cellule dei nostri tessuti contro le molecole tossiche. Anche in quel torno il Giacosa [2] aveva ricercato se il sangue d' animali che sono, come i polli, refrattari alla stricnina, o meglio poco sensibili ad essa, fosse capace, iniettato in animali molto sensibili, di aumentarvi la resistenza a detto veleno.

E poichè queste ricerche ebbero risultato negativo, l' immunità relativa del pollo non parve dunque dovuta ad una speciale proprietà del suo sangue. Però siccome, secondo l' esperimento del Bernard, che facendo arrivare il sangue arterioso di un animale avvelenato in altro normale non otteneva i sintomi di avvelenamento che nel primo — si sa che il veleno nel sangue arterioso di un animale esiste diluitissimo perchè è stato assorbito man mano che giungeva in circolo o non vi esiste punto — si capisce che se anche il

---

(1) Pellacani. *Il consumo di alcuni alcaloidi nei tessuti durante la vita.* (« Rassegna delle scienze Mediche », marzo 1892).

(2) P. Giacosa. *Sulla immunità ai veleni e sulla refrattarietà ad alcune infezioni.* (« Giornale dell' Accademia Medica di Torino » 1891, pag. 217).

sangue dell'animale immune avesse potere di neutralizzare la tossicità del farmaco, questa sua azione non potrebbe esercitarsi perchè il soggiorno nel sangue della sostanza tossica è brevissimo ed il suo assorbimento nei tessuti rapidissimo. Può darsi, concludeva il Giacosa, che la refrattarietà relativa del pollo alla stricnina consista appunto in una maggiore difficoltà d'assorbimento di questa sostanza. Questa lentezza di assorbimento permetterebbe una contemporanea e graduale eliminazione del veleno.

Ma le esperienze, con le quali era soppressa mediante la nefrectomia la principale via di eliminazione del veleno, dimostrano che essa non ha importanza essenziale nel provocare l'immunità, a meno che questa lentezza non vada oltre ai limiti di tempo fissati dalla condizione dell'esperimento, cioè dalla durata della vita in cavie nefrectomizzate.

Il Robecchi [1] riprese e continuò le ricerche del Giacosa per determinare se esista un'immunità farmacologica naturale in certe specie di animali per una data sostanza — come esiste per i veleni bacterici — se questa immunità è trasmessibile — se la si può esaltare in qualche modo e se in tal caso il siero acquista proprietà vaccinanti, immunizzanti.

Egli trovò che l'immunità relativa naturale degli animali per alcuni farmaci non viene esaltata dalla somministrazione di dosi refratte, come dimostrò lo Scofone per la digitalina iniettando sangue di topo alle rane. (*Bollettino della R. Accademia medica di Roma*, XIX, 1893).

E analogamente il siero di pollo, iniettato dal Robecchi nelle rane, non ebbe alcuna influenza sugli esiti, sul decorso e sulla durata dell'avvelenamento stricnico — e neppure nel topo bianco anche iniettandolo per alcuni giorni di seguito, come cura preparatoria.

Inoltre iniezioni piccole e ripetute di stricnina non modificano sensibilmente la resistenza del pollo a quest'alcoloide appunto come ha più di recente verificato pei conigli il Severi nel citato ordine di ricerche, con cui determinò il

---

[1] Robecchi. *Sull'immunità da veleni vegetali studiata con la stricnina.* (« Giornale dell'Accademia Medica di Torino », 1895).

potere disintossicante dei tessuti nel coniglio di fronte alla stricnina. Nessuna azione ha lo siero ottenuto da questo sangue di pollo e neppure, il che ha particolare importanza per le presenti ricerche, l' hanno gli estratti di organi: fegato, sistema nervoso centrale, cuore, muscoli ecc.

E appunto questo problema dell' immunità naturale contro i veleni ha potuto in tempi più recenti giovarsi di una quantità di ricerche sulla proprietà che hanno i tessuti di esercitare una notevole azione antitossica anche in vita e anche per veleni alcaloidei: ricerche di cui sarebbe qui superflua anche la sola citazione.

Per quanto riguarda la stricnina accenno quindi soltanto per es. alle ricerche del Gioffredi (1) e a quelle ricerche in cui la stricnina era posta a contatto col sistema nervoso centrale, argomentando dalla sua azione elettiva funzionale su di esso un' affinità chimica; e le ricerche dell'Abelous (2) le quali più si avvicinano a queste che ho praticate.

L' Abelous confrontò in « vitro » il potere antitossico di vari organi di coniglio di fronte alla stricnina triturando gli organi stessi presi dall' animale immediatamente dopo la morte ed aggiungendo loro 30 g. di una soluzione di solfato neutro di stricnina all' 1 $^{0}/_{00}$: il miscuglio veniva iniettato nella vena di un coniglio sino a che comparivano fenomeni tossici. Il massimo potere antitossico per la stricnina è esercitato secondo queste esperienze dalla mucosa rettale e dal rene, dalla milza, dalla mucosa gastrica e dal tenue: minore azione hanno il fegato, i muscoli, le capsule soprarenali.

In un campo affine l' Ottolenghi (3) in parecchi lavori suoi e dei suoi allievi ha studiato l' influenza del siero del

---

(1) GIOFFREDI. *Immunità artificiale per gli alcaloidi* (« Giornale Internaz. delle Scienze Mediche », 1897, anno XIX, - « Archives ital. de Biologie » 1898 Tom. XXVIII).

(2) ABELOUS. *Sur l'action antitossique des organes* (« Archives de Physiologie » 1895, n. 4).

(3) OTTOLENGHI. *Azione del siero sulla tossicità della stricnina* (« Riforma Medica » settembre 1897).

LORENZONI. *Azione dell' orina sulla tossicità della stricnina* (« Giornale di Medicina Legale » 1897) ecc.

sangue sulla tossicità della stricnina e indirettamente l'influenza dei vari organi del coniglio su questa tossicità, ricercando la reazione fisiologica della rana ai vari organi di un coniglio avvelenato con stricnina, e siccome la reazione ottenuta dal cervello, dal midollo e dal tessuto muscolare fu tale da caratterizzare il veleno, ma fu minore di quella per es. ottenuta dal sangue, egli rimase in dubbio se in quei tessuti la stricnina si localizzi in minor quantità o se questi siano dotati di un certo potere antitossico.

Più recenti ricerche di Brouardel e Thoinot (cit. nella *Sem. Médic.* 1900, pag. 253) furono volte a studiare l'influenza di vari tessuti sulla tossicità di alcuni veleni triturando una certa porzione dell'organo da esplorare con una dose costante di una soluzione tossica: il miscuglio veniva filtrato ed iniettato in cavie: in cavie di controllo veniva iniettata soltanto la triturazione dell'organo. I due sperimentatori non dicono però a quali animali appartenevano i varii tessuti su cui sperimentavano. I vari organi od esaltano od attenuano la tossicità, o non l'influenzano affatto: il rene ed il fegato rendono inattivi tutti i tossici e soprattutto la stricnina. Il tessuto muscolare neutralizza ugualmente la stricnina, meno la morfina e l'atropina: ed aumenta la tossicità dell'acido arsenico. Il tessuto cardiaco annulla l'azione della stricnina, ed anche, ma in minor grado, quella della morfina: non ha azione sull'atropina ed esagera l'azione dell'As. Il tessuto polmonare attenua l'azione dell'atropina, quella — ma in minor grado — della stricnina e della morfina: è inattivo per l'As. Il tessuto cerebrale neutralizza la morfina e la stricnina e non agisce sull'atropina.

E finalmente il Lewin [1] tra i moderni farmacologi si è occupato di proposito e con maggior diffusione di tale

---

[1] Lewin. *Beiträge zur Lehre von der natürlichen Immunität gegen Gifte I Ueber die Immunität des Igels gegen Canthariden* (« Deuts. medic-Wochensch. » 1898, n. 24); id. *II Ueber die Immunität des Igels gegen Kreu. zotter* (ibidem n. 40); id. *III Ueber Immunität der Kaninchen und Meerschweinchen gegen Belladonna und Atropin* (ibidem 1899, n. 3). Cfr. anche la polemica tra lui e il Behring sulla spiegazione di questa immuuità nel n. 44, 1898, di detto giornale.

questione: e anch' egli dopo replicati esperimenti con la cantaridina sull' istrice e con la belladonna e con l' atropina sui conigli e sulle cavie concluse che la immunità naturale ai veleni dipende dalla produzione di antitossine nel sangue perchè il siero ed il sangue di animali immuni non proteggono gli altri animali dall' azione del veleno.

Come poi gli animali immuni possono sopportare dosi maggiori di veleno senza risentirne danno non è, secondo il Lewin, ancora ben chiaro: chè nello stato attuale della tecnica istologica noi non siamo in grado di differenziare tra loro i tessuti analoghi, per es. il rene delle varie specie animali. Si tratta probabilmente di differenze funzionali, di un diverso « coefficente di resistenza » dei tessuti nei vari animali. Nè si può razionalmente supporre che la supposta antitossina resti fissata negli organi e non passi nel sangue; nè che l' antitossina contragga con date proporzioni del tossico una combinazione innocua — dacchè anche questi animali cosidetti immuni soggiaciono ad una maggior dose del veleno.

Perciò, secondo il Lewin, vivamente contraddetto dal Behring, la immunità naturale ai veleni sta in assoluto antagonismo per questo rispetto con la immunità acquisita da cui promanano la siero — e l' organoterapia.

Questo ipotetico « coefficente di resistenza » dipenderebbe secondo il Lewin da una di queste condizioni:

1.° Da mancanza di rapporti chimici tra la sostanza introdotta o i suoi prodotti di decomposizione, con i prodotti della malattia o con prodotti normali delle cellule;

2.° O dall' impossibilità che la sostanza introdotta agisca su materiali chimici funzionalmente importanti; perchè o per una particolare predisposizione individuale, o in causa di una speciale organizzazione dipendente dalla posizione zoologica dell' animale — e di una speciale struttura istochimica connessa con essa — questi materiali che, influenzati, provocherebbero particolari effetti per es. l' avvelenamento — non restano più in quantità sufficiente;

3.° O da una inattività funzionale delle sostanze introdotte: perchè o per una disposizione individuale, o per la posizione zoologica dell' animale i componenti isomeri e chimicamente attivi o altri nel punto d' attacco non presentano

più modificazioni chimiche o non le presentano almeno per le ordinarie dosi;

4.° O da combinazioni delle sostanze introdotte con i prodotti chimici della vita cellulare o dei succhi in nuovi corpi che non provocano alterazioni o fenomeni funzionali appariscenti;

5.° O, in fine, corrispondentemente all' alterazione di funzione prodotta da un veleno potrebbero entrare in attività altre forze vitali compensatorie, chimiche, capaci di paralizzare le prime.

In rapporto con l' incertezza e l' indeterminatezza di quanto dunque si sa su questo argomento ho praticate ulteriori e dichiarative esperienze su questo semplice fatto: che i tessuti sottocutanei e muscolari di animali refrattari parevano esercitare sul veleno un' azione, comechessia attenuante, la quale invece mancava da parte dei tessuti degli animali recettivi.

E perchè, secondo s' è visto, è già nota un' azione attenuatrice dei tessuti e particolarmente del tessuto muscolare per la stricnina — non restava che determinare se questa peculiare attività si manifestasse anche in vita; se cioè il tessuto muscolare, il connettivo ecc. degli animali refrattari, come sono la cavia ed il pollo, possedessero una facoltà attenuatrice di tanto superiore a quella degli animali recettivi da dare ragione di questa diversa disposizione naturale dell' intero loro organismo.

Ho diviso le mie esperienze in proposito in due serie principali: — nell' una di esse ho posto il veleno a contatto del muscolo nelle migliori condizioni perchè potessero tra di loro avvenire fenomeni chimici, dilacerando e poi triturando il muscolo con polvere di vetro e mantenendoli a lungo in contatto col veleno. In una seconda serie ho invece curato che il muscolo potesse esercitare in vita le sue attività biologiche sul veleno, avendo riguardo specialmente al meccanismo che l' Osterwald assegna, come vedremo, al potere disintossicante dell' organismo sulla stricnina. A tal fine levava i muscoli degli arti posteriori dei vari animali in esperimento, mentre erano ancor vivi, e press' a poco nella stessa quantità di g. 18-20 li immergeva subito in una soluzione isotonica di

Na Cl di cui era $\Delta = 0^{\circ},56$ mantenendoli ad una temperatura di 39° nel mentre li umettava di continuo con detta soluzione per evitarne il disseccamento. In questa seconda serie d'esperienze, il veleno — le soluzioni di nitrato di stricnina — veniva aggiunto subito al muscolo nella proporzione necessaria, secondo la specie ed il peso dell'animale in cui doveva essere iniettato, per procurarne la morte: e il contatto tra muscolo e veleno era favorito dall'agitare la mescolanza, da una parziale dilacerazione ecc. ed era mantenuto per un tempo variabile tra le 5 e 6 ore.

Una difficoltà della tecnica fu questa: di iniettare precisamente nell'animale una data quantità di veleno, dopo che questa era stata a contatto del muscolo: per quanto io agitassi e lavassi il miscuglio di muscolo dilacerato e triturato e lo filtrassi spremendolo fortemente attraverso garza e tela non era sicuro di ottenere nel liquido così espresso e filtrato tutto il veleno: una parte di questo rimaneva con tutta probabilità ~~restare~~ aderente alla massa di tessuto.

Non mi restava che o seguire il metodo dell'Abelous mescolando al muscolo una quantità costante di veleno, comparando in seguito la quantità di filtrato necessario per provocare i fenomeni dell'avvelenamento stricnico; o iniettare sottocutaneamente tutto il miscuglio di muscolo e di veleno per esser certo della precisa dose tossica introdotta nell'animale.

Mi parve che questo secondo metodo corrispondesse meglio ai particolari fini delle mie esperienze: non me ne dissimulo le imperfezioni e non nego che ad esso si possano fare molte delle obiezioni che furono rivolte ad altri di tali metodi: specialmente per questo che un liquido notevolmente ipertonico come il succo muscolare si trova in condizioni sfavorevoli per essere rapidamente assorbito dal tessuto sottocutaneo. Ma non mi sono eccessivamente preoccupato di queste imperfezioni tecniche, lo dichiaro esplicitamente, percè mio fine non era di determinare quantitativamente in modo assoluto il potere antitossico del muscolo contro la stricnina: ma ho voluto soltanto ricercare le differenze che per tale rispetto presentano i muscoli di cavia e quelli di coniglio; ed è ovvio che in ricerche così puramente comparative, compiute tutte rigoro-

samente con lo stesso metodo — le possibili cause di errore non hanno, ove siano costanti, sfavorevole influenza sui risultati.

Il miscuglio dunque di veleno e di muscolo finamente triturato dopo parecchie ore di reciproco contatto era addizionato largamente e mescolato con una quantità fissa circa 30 g. della detta soluz. isotonica in modo che alla temperatura di 39° in cui manteneva i muscoli il nitrato di stricnina potesse facilmente sciogliersi. Poi praticavo una piccola apertura col bisturi nel dorso del coniglio o della cavia in corrispondenza dell' estremità posteriore della colonna vertebrale: vi iniettava prima di tutto il liquido di lavaggio e poi la massa stessa muscolare resa così fluidissima, la quale facilmente penetrava e si distribuiva nel lasso tessuto connettivo sottocutaneo di questa regione. Suturava rapidamente e strettamente la piccola ferita ed abbandonava a sè l' animale.

L' operazione era per sè innocua e il materiale iniettato era, grazie alle solite precauzioni (non però col riscaldamento !), sterile; così che quando la stricnina usata non era in dose letale mi è riuscito di salvare l'animale; in altri casi invece l'animale superato l'avvelenamento stricnino morì di intossicazione per la decomposizione di queste sostanze iniettate sotto cute. Ma poichè io calcolava la tossicità della dose di nitrato dal comparire, poco tempo appresso l'iniezione, dei fenomeni caratteristici dello stricnismo, tale lontana morte dell'animale non aveva alcuna influenza sfavorevole sul risultato dell'esperienza.

Come ho già accennato, piuttosto che l' assoluto potere attenuante dei muscoli — mi premeva constatare se i muscoli di cani, di coniglio o di pollo, assumendo questi animali come rappresentanti delle specie refrattarie e recettive alla stricnina, avessero per tale rispetto un diverso comportamento — e quanto questo differisse nell'una e nelle altre.

A tal fine confrontava gli effetti che aveva l' iniezione di nitrato commisto a muscoli di cani o di conigli o di pollo nei conigli; e di nitrato commisto a muscoli di cavia o di coniglio nelle cavie. Naturalmente il numero delle esperienze praticate sul coniglio è stato maggiore — perchè questo animale così sensibile a tale veleno riusciva un prezioso reattivo

delle minime modificazioni che subiva nelle descritte condizioni la tossicità del nitrato.

I risultati delle singole esperienze sono rappresentati in questa tabella:

1. Iniezione nelle cavie

a) *di muscoli di cavie*

1. g. 18-20 con mg. 4 di nitrato a 39° - in animale di gr. 600 (mg. 6 per Kg.) aumento riflessi
2. » » » 4 » » » » 315 (» 7 »)
3. » » » 3 » » » » 330 (» 9 ») ore 16 - ore 16.16 tetano mortale

b) *di muscoli di coniglio*

1. g. 18-20 mg. 4 di nitrato a 39° - in cavia di g. 660 (mg. 6 per Kg.) aumento riflessi
2. » » » 4 » » » » 525 (» 7.5 ») „
3. » » » 2.8 » » » » 322 (» 9 ») ore 16.10′ - ore 16.30′ tetano mortale

2. Iniezione nei conigli

a) *di muscoli di coniglio*

1. gr. 18-20 misti a mg. 2 di nitrato di stricnina - in coniglio di g. 2400 (mg. 0.8 per Kg.) aumento di riflessi
2. » » » 0.5 » » » » 580 (» 0.8 ») „ „ ore 16.55
3. » » » 2.5 » » » » 2490 (» 1 ») tetano
4. » » » 2 » » » » 1800 (» 1.1 ») ore 16.10′ - 16.40 tet. mort.
5. » » » 1 » » » » 653 (» 1.5 ») ore 18.45 - 19.5 „
6. » » » 2 » » » » 1100 (» 1.7 ») dopo 10-12′ „

b) *di muscoli di cavia*

1. mg. 1 di nitrato - in coniglio di g. 1200 (mg. 0.8 per Kg.) ad ore —
2. » 0.5 » » » 590 (» 0.8 ») » 17.8′ tetano mortale
3. » 1 » » » 715 (» 1.3 ») » 16.8′ ad ore 16.20 tetano mortale
4. » 2 » » » 1530 (» 1.3 ») » 1.16.35′ » 17.3 „
5. » 1 » » » 680 (» 1.4 ») » 16.55′ » 17.5 „
6. » 2 » » » 914 (» 2 ») » 16.15′ » 16.35 „

c) *di muscoli di pollo*

1. mg. 1.5 di nitrato - in coniglio di g. 1500 (mg. 1.0 per Kg.) ». —
2. » 2.0 » » » 1650 (» 1.0 ») 16.25′ tetano 16.50 : morte 17.2

Parrebbe che il nitrato di stricnina avesse subito una leggera attenuazione a contatto del tessuto muscolare — tanto di cavia che di coniglio che di pollo — tanto per le cavie che per il coniglio: perchè mentre secondo si è ben accertato la

dose di mg. 0,5 per Kg. di peso corporeo di nitrato ove sia assunta isolata è sicuramente mortale, pel coniglio invece — dopo aver subito il contatto con il muscolo — il veleno è stato tollerato nella proporzione di mg. 0,8 per Kg.

Tuttavia per le riserve che ho fatto sulle imperfezioni della tecnica usata non posso considerare questi risultati come una misura assoluta del potere antitossico esercitato dai muscoli contro la stricnina.

Piuttosto è importante notare che al disopra di questa dose la tossicità del nitrato di stricnina resta vivacissima, indifferentemente tanto se esso viene unito con muscoli di cavia come con muscoli di coniglio: giacchè una dose di mg. 1,1 per Kg. unita a muscoli di coniglio provocava già il tetano; e una dose di mg. 1,5, sempre per Kg. provocava addirittura la morte: e una dose di mg. 1,3 per Kg. unito a muscoli di cavia provocava pure tetano mortale.

E così unito con muscoli di pollo il nitrato subì una leggera attenuazione perchè in dosi di mg. 1 per Kg. di peso corporeo di coniglio non ebbe alcun effetto; ma nella proporzione di mg. 1,2 per Kg. provocò, come nelle precedenti condizioni, tetano mortale.

Altrettanto è avvenuto pel veleno iniettato nelle cavie: cioè il veleno vi si attenua dopo essere stato a contatto col muscolo, e in una proporzione anzi maggiore in rapporto con la relativa immunità naturale di questo animale, ma in uguale modo, o presso a poco, tanto se è stato unito a muscoli di cavia, come se è stato unito a muscoli di coniglio: nell' uno e nell' altro caso una dose di veleno corrispondente a mg. 7,5-7,7 per Kg. non dà che un' esagerazione di riflessi; mentre si ha, pure tanto nell' un caso che nell' altro, la morte quando questa dose raggiunge o supera il rapporto di mg. 9 per Kg. di peso corporeo.

Pertanto i risultati della esperienza di Czyhlarz e Donath non paiono dipendere da una diretta azione antitossica del muscolo sul veleno stricnico; e la relativa immunità naturale della cavia e del pollo contro la stricnina non sta in alcun rapporto con un maggior potere attenuante che i loro muscoli e succhi muscolari esercitino sulla stricnina stessa in confronto ai muscoli e succhi muscolari degli animali che sono recettivi a questo veleno.

Ora secondo importanti ricerche dell' Osterwald [1] l' organismo si difenderebbe dal veleno stricnico mediante una azione ossidante dei suoi tessuti, analogamente a quanto il Faust aveva trovato per la morfina.

Egli volle spiegare con maggior precisione il meccanismo di quest' azione difensiva riprendendo in esame la questione se l' afflusso di O della respirazione agisse favorevolmente sulle manifestazioni dello avvelenamento stricnico.

Sottopose cavie e polli ad iniezioni sottocutanee di nitrato di stricnina in diversi ambienti di respirazione: nell' aria ordinaria, nell' ossigeno e in aria povera di O.

Costantemente mentre la cavia posta nell' O non presentava con la dose minima necessaria per produrre le convulsioni, che una leggera esagerazione di riflessi e per pochi minuti — invece nell' animale tenuto nell' aria libera scoppiò un tetano vero e proprio. Anche iniettando una dose di mg. 0,5-0,6 per Kg., superiore alla dose minima mortale, l' animale collocato nell' O resisteva felicemente : soltanto una dose di mg. 0,7 per 100 g. di peso corporeo lo uccideva.

Effetti inversi, cioè tetano più pronto e più grave e più rapidamente mortale che nell' animale tenuto in condizioni normali si avevano sottoponendolo ad un' atmosfera povera di O.

Pertanto l' Osterwald non dubita di riconoscere nell' O dell' aria respirata un mezzo di « neutralizzare » l' azione tossica della stricnina : ed era già infatti noto per esperienze relativamente antiche del Leube, del Rosenthal, del Brown-Séquard ecc. che si potevano evitare od alleviare gli effetti tossici della stricnina anche nel cane, curarizzandolo e mantenendovi la respirazione artificiale.

Queste ricerche dell' Osterwald dimostrerebbero la possibilità che anche i tessuti, per mezzo del particolare meccanismo da lui descritto, esercitino un' azione modificatrice sulla tossicità della stricnina.

---

(1) OSTERWALD. *Ueber den Einfluss der Sauerstoffathmung auf die Strychninwirkung* (« Archiv. f. Exper. Pathol. n. Pharmakol. ») 1900 5 e 6 H.

Anche il Filippi [1] ha dimostrato che l'azione tossicolitica e difensiva del carbone di fronte alla stricnina non è dovuta ad un semplice fatto meccanico, ma ad una attività ossidante del carbone stesso. E il Filippi crede che in modo analogo, cioè per un medesimo meccanismo ossidante, il siero di sangue e la polpa cerebrale riescano a difendere l'organismo contro l'azione tossica della stricnina.

In realtà il Severi ha trovato (l. c.) che anche i tessuti del coniglio, per quanto quest'animale sia sensibilissimo alla stricnina, provvedono con prontezza alla propria integrità trasformando l'alcaloide in un corpo innocuo o meno nocivo: infatti il coniglio tollera la dose mortale di stricnina quando gli sia propinata sotto la pelle frazionatamente in un tratto di tempo che va da 1 *h.* e 40 a 1 *h.* e 28. Ed appunto il Severi rammentando l'esperienza di Czyhlarz e Donath la pone in rapporto con le conclusioni sue e dell'Osterwald: la stricnina iniettata e trattenuta nei muscoli della cavia diverrebbe inattiva perchè ha avuto opportunità di trasformarsi più rapidamente a contatto dei muscoli, di quello che non avvenga quando, iniettata sotto la pelle, si distribuisce nell'universo organismo.

Le esperienze da me descritte dimostrano che questa ossidazione, così com'è stata ammessa nei tessuti vivi, non avviene più quando i muscoli sian posti nelle condizioni sperimentali descritte, nelle quali tuttavia essi dovevano conservare per un certo tempo le loro proprietà biologiche — e valgono dunque, se non a negare questa azione dei tessuti sull'alcaloide, ad asssegnare limiti più ristretti e meccanismo particolare a tale azione [2].

Cagliari, Marzo 1901.

---

[1] Filippi. *Su qualche sostanza che modifica il potere tossico della stricnina* (« Annali di Farmacoterapia e di Chimica fisiologica ») 1899, p. 137.

[2] Nel periodo di tempo decorso tra il compimento di queste ricerche e la loro pubblicazione si sono occupati dello stesso argomento il Kleine (« Ueber Entgiftung in Thierkörper » *Zeits. f. Hyg.*, 1901, XXXVI, 1) il quale insiste nello spiegare i risultati della esperienza di Czyhlarz e Donath con la ipotesi un po' semplicista del mancato assorbimento del veleno; l'Heymans (« Ueber Entgiftung » *Wiener med. Wochenschr.* 1901); il Baruchello (R. Accademia

Medica di Roma, 28 aprile 1901), il quale ha constatato un' azione disintossicante non solo nei muscoli, ma anche nel peritoneo e in una piega cutanea, limitata da un compressore delle cavie; anch' egli non l' ha mai ottenuta nei cani; e la stricnina anche dopo il contatto col tessuto conservava le sue proprietà venefiche per le rane: tutte queste conclusioni concordano con i risultati delle mie esperienze; e finalmente il KOHLHARDT al 30.° Congresso della Società Tedesca di Chirurgia di quest' anno (Berlino, 10-13 aprile) comunicò che l' iniezione nella zampa d' un coniglio di 20 cg. di cocaina, dose certamente mortale, era notevolmente attenuata legando l' arto alla sua radice per un' ora.

Inoltre rammenterò che il CALMETTE ha con recenti esperienze (*Volume Jubilaire da la Soc. de Biologie,* 1900, pag. 202. Paris, Masson), nelle quali iniettava atropina nei conigli, sostenuto che i leucociti degli animali naturalmente refrattari, e probabilmente anche quelli degli animali vaccinati per assuefazione. posseggono la proprietà di fissare nel loro protoplasma i veleni chimici alcaloidei, come conglobano e digeriscono i microbi e le tossine microbiche; e il BIER al XIX Congresso di Medicina Interna tedesco (1901) ha citato le ricerche d' un suo assistente le quali dimostrerebbero un' azione attenuante della stasi sanguigna, provocata da una fascia elastica, sulle infezioni bacteriche carbonchiose, azione riferita alle note proprietà dissolventi del sangue.